Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich

# Ein Fall von Carcinosarkom des Uterus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
**Rosemarie Stroh, geb. Wendel**
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Oberarzt und Dozent Dr. W. Schmidt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Obgleich der Uterus sehr häufig der Sitz typischer oder atypischer Neubildungen ist, so kommen doch Mischgeschwülste selten vor. Der folgende Fall soll aber nicht als eine Seltenheit beschrieben werden. Die Arbeit möchte an der Betrachtung dieses Falles und ähnlicher in der Literatur beschriebener Fälle zeigen, wie man aus dem Bau einer Mischgeschwulst auf ihre Entstehung rückschließen kann. Es geht dabei um die Frage, ob der Geschwulstkeim ein einheitlicher ist, der auf Grund frühzeitiger Ausschaltung noch verschiedene Differenzierungsmöglichkeiten in sich hat, oder ob eine zunächst einheitliche Geschwulst ihre Umgebung nachträglich verändert hat. Die neuesten Forschungen Spemanns (25) zeigen, daß dauernde Wechselwirkungen zwischen benachbarten Gewebsanlagen bestehen, und die Ausbildung eines Gewebes abhängig vom Einfluß seiner Umgebung ist. So ist es auch vorstellbar, daß durch abnorme Reize von Geschwulstgewebe die Nachbarschaft umgestaltet wird.

Diese neue Betrachtungsweise schließt die älteren Theorien — Keimausschaltung, Keimversprengung, Metaplasie usw. — nicht aus, sondern ergänzt sie und macht gerade das Entstehen der gemischten Geschwülste gut verständlich. Die Arbeit will sich nicht auf eine bestimmte Theorie festlegen, sondern sie versucht, aus dem Zusammenwirken verschiedenster Faktoren die Ausbildung dieser komplizierten Geschwulst zu erklären.

## Befund.

Wir bekamen die Ausschabungen einer 67jährigen Patientin zugeschickt, die vor 10 Jahren wegen eines Uterusmyoms bestrahlt worden war und seit ½ Jahr an Blutungen litt.

### Mikroskopischer Befund:

Es handelt sich um eine Neubildung von wechselndem Bau: zum Teil liegen drüsige Geschwulstnester vor aus Zylinderzellen

mit gut ausgebildeten Drüsenlichtungen, aber doch starker Atypie des Epithels. Zwischen den Drüsen liegt ein zellreiches Gewebe mit dichtliegenden Zellen, die teils rund, teils spindlig sind mit starker Polymorphie, vielen bizarren Kernformen und häufig auch Kernteilungsfiguren. Es finden sich reichlich Geschwulstnekrosen und leukocytäre Infiltration des Gewebes. Weiterhin sind in diesem Gewebe verschiedentlich kleine Knorpelinseln zu erkennen mit gut ausgebildeter, homogener Grundsubstanz und dicht liegenden, großen Knorpelzellhöhlen. Die Grundsubstanz geht ganz allmählich in das umgebende Gewebe über, eine scharfe Grenze zwischen den umgebenden Geschwulstzellen und den knorpligen Geschwulstzellen ist nirgends vorhanden. Verkalkung oder Knochenbildung ist nicht zu erkennen.

Da bei der Patientin kein Eingriff mehr möglich war, wurde sie mit Röntgenstrahlen behandelt. Sie starb $^3/_4$ Jahre nach der Ausschabung.

Die Sektion ergab einen stark vergrößerten, mit derben Geschwulstmassen durchsetzten Uterus.

Makroskopischer Befund:

| Gewicht: 1330 g | | Breite | Höhe | Tiefe |
|---|---|---|---|---|
| | Corpus | 13,0 | 9,0 | 7,5 cm |
| | Collum | 11,0 | 9,0 | 7,5 cm |

Der derbe, stark vergrößerte Uterus weist an der Oberfläche zahlreiche, verschieden große Vorbucklungen auf, deren Konsistenz teils hart, teils derb, teils prall elastisch ist.

Schnittfläche: Eine mehr als gänseeigroße Geschwulst füllt die linken zwei Drittel des Fundus aus, sie durchsetzt die obere und vordere Funduswand und den linken Tubenwinkel bis unter die Serosa; die Konsistenz ist im lateralen Teil derb, im medialen hart, die Oberfläche ist höckrig. An der hinteren Funduswand findet sich eine entsprechende Eindellung. Das übrige Corpus ist ausgefüllt mit verschieden großen Knollen, die teils weich zerfallend, teils hart, die Wand durchsetzen. Häufig sind die Knollen unterteilt, durch derbe, bindegewebige Septen.

Das Collum ist enorm verdickt durch derbe Geschwulstmassen. Die Adnexe selbst sind nicht verändert; das linke Lig. latum ist mit derben Geschwulstmassen durchsetzt ,die das Ovar an den Uterus heranziehen; im rechten Lig. latum sind ebenfalls Geschwulstknollen, doch nicht so stark wie links.

Mikroskopischer Befund:

Es liegt ein zellreiches Gewebe vor mit polymorphen und runden Zellen und vielen bizarren Kernformen. Knorpel- und Drüsengewebe ist nicht mehr zu erkennen.

Der Ausschabung nach haben wir eine Geschwulst vor uns, die einerseits Abkömmlinge des Epithels von atypischem Bau und unregelmäßiger Anordnung — also Carcinomgewebe —, andrerseits Abkömmlinge der Bindegewebsreihe: Spindel-, Rund-, Polymorph- und Knorpelzellen — also Sarkomgewebe — aufweist. Es handelt sich somit um ein Carcinosarkom. Wie wir nach dem Sektionsbefund feststellen können, wurden die epithelialen Teile in verhältnismäßig kurzer Zeit ganz vernichtet, die bindegewebigen Anteile wurden entdifferenziert — wir finden ein indifferentes, polymorphzelliges Sarkom vor.

Allgemeines über Carcinosarkome.

Man hat die Häufigkeit derartiger Mischgeschwülste stark überschätzt. V. Kahlden (13) untersucht die ihm bekannten Fälle kritisch und stellt dabei fest, daß das eine Mal alveolär angeordnete Sarkomzellen als Carcinom, das andere Mal ein zellreiches Stroma oder atypische, diffus verbreiterte Carcinomzellen irrtümlicherweise als Sarkom angesehen worden waren. Er folgert daraus, daß Carcinom und Sarkom im Uterus gemeinsam nur ausnahmsweise vorkommen können. Bei den von v. Kahlden besprochenen Geschwülsten mögen tatsächlich solche Täuschungen vorgelegen haben und auch Virchow (26) wird derartige Fälle im Auge gehabt haben, wenn er vom häufigen Vorkommen des sogen. „Carcinoma sarcomatodes“ im Uterus spricht. Trotzdem kommt man beim genauen Ueberprüfen der Literatur zu dem Ergebnis,

daß unbestreitbare Fälle von Carcinosarkom im Uterus mitgeteilt sind, allerdings nur in sehr geringer Zahl.

Wir können hier auch den beschriebenen Fall einreihen und ihn nach Robert Meyer (16) definieren als „eine Mischung und gegenseitige Durchwachsung von einem aus epithelialen Elementen hervorgehenden Carcinom und einem bindegewebig entstandenen Sarkom". Ein diffuses Carcinom allein liegt nicht vor; das Vorhandensein von Knorpel, der ein Abkömmling der Bindegewebsreihe ist, dient uns als Beweis für den sarkomatösen Anteil der Geschwulst.

Die nachfolgende Sektion gibt uns einen Einblick in das weitere Schicksal der Mischgeschwulst. Das Sarkom mit seiner viel stärkeren Wachstumsneigung hat das Carcinom vollständig zerstört; es durchsetzt die ganze Uteruswand diffus, bildet mächtige Geschwulstmassen, sodaß der Uterus um ein Vielfaches vergrößert wird. Mit dieser Wucherung geht eine weite Entdifferenzierung parallel, man findet nur noch polymorphe, in Teilung begriffene Zellen, Knorpelinseln sind nicht mehr vorhanden. Hätten wir nur den Sektionsbefund zu Gesicht bekommen, so wäre ein gewöhnliches Sarkom diagnostiziert worden. Vielleicht kommen Mischgeschwülste doch häufiger vor, als wir annehmen, da wir oft erst die einseitig entwickelten, entdifferenzierten Endprodukte zur Untersuchung bekommen. Auf jeden Fall ist es interessant für uns, hier eine Geschwulst in verschiedenen Stadien beobachten zu können. Wir sehen hier deutlich, daß eine solche Geschwulst nichts Abgeschlossenes darstellt, sondern fortwährend Veränderungen unterworfen ist. Eine Fülle von Potenzen wohnt den Geschwulstzellen inne im Gegensatz zu den normalen Körperzellen, die in einem bestimmten Entwicklungspunkt ihre feste Determination erfahren und sich dann zielgerichtet entwickeln.

Weit schwieriger ist es freilich, die Geschichte der Geschwulst nach rückwärts zu verfolgen, sich über die Entstehung — die formale wie die kausale — ins Klare zu kommen. Wir müssen uns dabei streng an die Beobachtung des histologischen Befundes von unserem Fall und von Parallelfällen halten, und von diesem festen Tatsachengrund aus die verschiedenen Entstehungsmöglich-

keiten erwägen. Es handelt sich bis jetzt auf diesem Gebiet meist nur um Hypothesen, und es scheint nicht richtig, sich unbedingt auf eine dieser mannigfachen Hypothesen festlegen zu wollen. Erst eine sehr große Zahl von Untersuchungen und experimentellen Forschungen können Klarheit schaffen. Jede Einzelarbeit hat nur Sinn, wenn sie sich einreiht in den Kreis entsprechender Arbeiten auf diesem Gebiet. Ein außergewöhnlicher Fall, für sich allein betrachtet, kann Anlaß zu den abenteuerlichsten Hypothesen werden, dagegen in Zusammenhang mit ähnlichen Fällen gebracht, hilft er den Kreis der Erfahrungen zu erweitern, aus dem allein eine Kritik und Sichtung der vorhandenen Theorien oder gar der Aufbau einer neuen Theorie möglich ist.

## Experimentelle Geschwulstforschung.

Einen wertvollen Einblick in das Wesen einer Geschwulst verschafft uns das Experiment. Hier können wir Schritt um Schritt die histologischen Veränderungen feststellen.

Für die Entstehung von Mischtumoren sind uns die Untersuchungen von Ehrlich und Apolant (1) maßgebend: Bei der Ueberimpfung eines Adenocarcinoms von Mäusen trat plötzlich in der 10. Generation ein Mischtumor auf. Nur noch spärliche Krebsnester waren getrennt durch breite Streifen eines aus großen, spindligen Zellen sich zusammensetzenden Gewebes. In weiteren Generationen verschwand der carcinomatöse Anteil immer mehr, bis in der 14. Generation ein reines Spindelzellarkom vorhanden war, das sich als solches weiterimpfen ließ. Man konnte auch Mischtumoren von derselben Struktur auf die Weise erzeugen, daß man gleichzeitig Sarkom und Carcinom einimpfte. Auch dabei war in der 2.—3. Generation der Carcinom- vom Sarkomanteil überwuchert.

Freilich dürfen wir das Tierexperiment nicht kritiklos auf den Menschen übertragen, schon deshalb nicht, weil die Art der Eingriffe eine abnorm gewaltsame ist, und weil wir auch eine immer wechselnde, individuelle Disposition vor uns haben. Es ist sehr zu erwägen, ob es nicht auf die Impfung als eine immer wieder-

kehrende, mechanische Reizung zurückzuführen ist, daß sich der Chemismus der Carcinomzellen ändert, und so Stoffe gebildet werden, die reizend auf die Bindegewebszellen einwirken und sie zu Wucherungen anregen. Oder es wird bei den zahlreichen Versuchen auch Bindegewebe mit verpflanzt, das durch die Tierpassagen im fremden Organismus eine bis zur Geschwulstbildung sich steigernde Proliferationskraft erfährt.

Jedenfalls können wir auf Grund unserer Erfahrungen nicht mit Apolant an die Möglichkeit denken, daß die Sarkomumwandlung der natürliche Schlußakt eines jeden Carcinoms wäre, und nur die meisten Menschen schon vorher der Krankheit erlägen. Wir kennen zuviele Fälle schon sehr lange bestehender Carcinome ohne irgendwelche Andeutung sarkomatöser Umwandlung.

Daß ein biologischer Zusammenhang zwischen Carcinom und Sarkom besteht, zeigt uns die Beobachtung Ehrlichs: Mäuse, die gegenüber den Impfungen hochvirulenter Carcinomstämme immun sind, haben dieselbe Immunität gegenüber Sarkom.

Grundsätzlich müssen wir uns darüber klar sein, daß die Umwandlung einer Geschwulstform in eine andere nicht durch eine Veränderung der Zellen — eine Mutation — vor sich gehen kann, sondern nur durch Verdrängung, Zerstörung und Ersatz. Nur so dürfen wir auch in unserem Fall die Entstehung des Sarkoms verstehen. Virchow wird vielfach dahin mißverstanden, als habe er die von ihm häufig festgestellten Krebszellen inmitten sarkomatösen Gewebes für direkte Umwandlungsprodukte des Sarkoms gehalten. Er erklärt aber selbst: „Es können sich nicht schon entwickelte Sarkomelemente in Carcinomelemente umwandeln oder Carcinomelemente erzeugen. Vielmehr gehen beide aus demselben Muttergewebe hervor wie zwei Aeste aus einem Stamm. Es ist möglich, daß sie nicht synchron wachsen und die frühe Entwicklung sarkomatös ist, die spätere carcinomatös. So entsteht eine zusammengesetzte Geschwulst von gemischtem Typ.“

## Einteilung der Mischgeschwülste.

Nach der Art ihrer Entstehung hat Robert Meyer (16) die Mischgeschwülste in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

1. Kollisionstumoren: Vermischungsgeschwülste, die so entstehen, daß zwei unabhängig voneinander entstandene Geschwulstarten durcheinander geraten.

2. Kombinationstumoren: die Geschwulstarten sind aus einer gemeinsamen Stammzelle entstanden.

3. Kompositionstumoren: zwischen den Geschwulstarten besteht eine gewebliche Abhängigkeit.

Voraussetzung zur Geschwulstentstehung sind vier Faktoren, die Dietrich (5) folgendermaßen bezeichnet: die allgemeine Disposition (konstitutioneller Faktor), die örtliche Disposition (Determinationsfaktor), die Auslösung (Realisationsfaktor) der Dauerreiz oder die Zellumstimmung.

Gerade der Uterus ist vor allen Organen einem Dauerreiz unterworfen durch seine sich immer wiederholenden Umbau- und Rückbildungsvorgänge. Ueber den eigentlichen Auslösungsfaktor können wir in den wenigsten Fällen etwas aussagen. Die Konstitution müssen wir als gegebene Größe annehmen, sei es, daß sie sich in einer gewissen Neigung zur Keimmaterialausschaltung oder in einer allgemeinen Herabsetzung der Körperwiderstände äußert. Uns interessiert hier am meisten die örtliche Disposition. Das Besondere an der hier zu behandelnden Mischgeschwulst ist die Tatsache, daß diese Disposition für bindegewebige wie für epitheliale Anteile des Organs besteht. Entweder sind es verschiedene, nebeneinander vorkommende Dispositionen, die unabhängig voneinander zur Ausgestaltung kommen wie bei der Kollision. Oder die Wucherung der einen Gewebsart stellt den auslösenden Faktor für die Wucherung der anderen dar wie bei der Komposition. Ob und wieweit diese Beeinflussung bestanden hat, wird freilich im Einzelfall schwer zu entscheiden sein. Die dritte Möglichkeit ist die, daß eine Disposition in einem Zellkomplex besteht, der die Potenzen zu verschiedenartiger

Ausgestaltung in sich trägt; wir kennen dies von den Teratomen her, die aus omnipotenten, nahezu Ei-wertigen Zellen entstehen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Liegt ein zufälliges Ineinandergeraten von Carcinom und Sarkom vor oder besteht gewebliche Abhängigkeit, bzw. genetische Einheit?

2. Was hat der ortsfremde Knorpel zu bedeuten?

3. Wie hat man sich die gewebliche Beeinflussung vorzustellen; welcher Geschwulstanteil war primär vorhanden?

## Parallelfälle aus der Literatur.

Zum Vergleich sollen zunächst ähnliche Fälle aus der Literatur angeführt werden.

Ganz einwandfrei sehen wir das Nebeneinander von Carcinom und Sarkom in einem Fall von Emanuel (6): Ein Uteruspolyp besteht aus Rundzellsarkom, auf der Oberfläche sind die Reste erhaltener Schleimhaut normal, im Geschwulstgewebe selbst kommen nur normale Drüsenreste vor. Die Schleimhaut des ganzen übrigen Corpus ist diffus adenocarcinomatös, am Uebergang von Carcinom zu Sarkom findet sich normales Drüsengewebe. „Es scheint dieses Sarkom alle Wachstumsenergie für sich in Anspruch zu nehmen und dadurch eine gewisse Grenze gegen das heranwuchernde Epithel zu bilden."

Ein streng getrenntes Vorkommen der verschiedensten Geschwülste, gut- und bösartiger, beschreibt Niebergal (19): 2 Schleimhautpolypen, 1 submuköses Myom, 1 Carcinoma papillare, 2 Stellen mit Spindelzellsarkom, 1 ausgestoßenes polypöses Sarkom. Es muß hier schon eine starke Geschwulstdisposition zugrunde liegen, die zu derartigen Erscheinungen geführt hat.

Sehrt (24) berichtet über ein sehr großes Riesenzellsarkom und geringe, anscheinend erst beginnende Umwandlung der Schleimhaut, die deutlich gegen das Sarkom abgegrenzt ist. Er nimmt an, daß der Reiz nekrotischer Sarkommassen die Carcinombil-

dung auslöse: denn er beobachtet, daß nur an den Stellen, wo nekrotisches Sarkomgewebe an die Schleimhaut stößt, diese entartet, daß sie dagegen beim Zusammentreffen mit frischem, lebendigem Sarkomgewebe normale Beschaffenheit aufweist. Selbstverständliche Voraussetzung ist, daß der Reiz auf disponierte Zellen trifft.

Es sei noch auf einen ähnlichen Fall von Meyer hingewiesen: Ein polypöses Sarkom aus Spindel- und Riesenzellen enthält Drüsenräume mit normalem Epithel; daneben findet sich carcinomatöse Schleimhaut, die nur an einer Stelle auf die Oberfläche des Polypen übergreift. An dieser Stelle sehen wir die zufällige Mischung eines unabhängig voneinander entstandenen Sarkoms und Carcinoms.

Weniger eindeutig ist der Fall von Opitz (20): Der Ausschabung nach möchte man eher an ein getrenntes Vorkommen von Carcinom und Sarkom denken: es sind reine Adenocarcinomstückchen, daneben Gewebeteilchen, die vorwiegend aus Rund- und Spindelzellsarkom bestehen und deren Epithel nur oberflächlich liegt, durch einen Lymphwall abgegrenzt. Die Sektion ergibt eine Geschwulst sarkomatöser Natur, in die nur spärlich adenocarcinomatöse Partien eingesenkt scheinen. An anderen Stellen liegt gewöhnliches Adenocarcinom. Die Frage ist nun: machte ein fernliegendes Adenocarcinom Metastasen auf einen sarkomatösen Polypen, die dann von diesem durchwachsen wurden; oder ist das Stroma eines Adenocarcinoms geschwulstmäßig verändert worden? Opitz nimmt an, daß es ein Reiz ist, der die disponierte Schleimhautstelle zur carcinomatösen, den Polypen zur sarkomatösen Wucherung anregt. „Da das Bindegewebe erst alles Ernährungsmaterial für sich verbraucht, ist erst nach langem Bestehen der Reiz so stark, daß das Epithel trotz verbrauchten Ernährungsmaterials zu wuchern beginnt.“ Demnach hätte der auslösende Reiz auf getrennte Dispositionen eingewirkt, gegenseitige Beeinflussung hätte nur in negativer, also hemmender Weise bestanden. Naheliegender ist es, daß die sarkomatöse Wucherung von sich aus Geschwulstreiz für das Epithel wurde, während das andere Carcinom selbstständig oder metastatisch vom Polypen aus

entstanden ist. Damit haben wir eine Kompositionsgeschwulst vor uns.

Ganz ähnlich beschreibt Forßner (8) eine sarkomatöse Geschwulst mit teils normalen, teils adenocarcinomatösen Epithelresten und Adenocarcinom an der Oberfläche. Außerhalb der Geschwulst — durch normale Schleimhaut getrennt — liegen 2 kleine Adenocarcinome. Auch hier kann sich das Adenocarcinom unter Einwirkung des Sarkoms, oder das Sarkom im Stroma des primären Carcinoms entwickelt haben. Infolge seiner starken Wachstumsenergie hat sich das Sarkom rasch ausgedehnt und mit der carcinomatösen auch die normale Schleimhaut zerstört. Die beiden getrenntliegenden Carcinomstellen sind Implantationsmetastasen. Trotz dieser Erklärung darf eine Kollision nicht ausgeschlossen werden.

Mehr auf eine Kompositionsentstehung hinzuweisen scheint der Befund von Fränkl und Gebhardt (9 u. 10): es handelt sich um ein Adenocarcinom mit sarkomatösem Stroma: der übrige Uterus bietet keine krankhaften Veränderungen.

Iwanoff (12) beschreibt eine mächtige Geschwulst der hinteren Uteruswand, die das hintere Scheidengewölbe ausfüllt: sie besteht zur einen Hälfte aus Spindelzellsarkom, zur anderen aus drüsigen, atypischen Neubildungen.

Ein Fall von Klee (13) stellt eine riesengroße, von der Corpusinnenfläche ausgehende Geschwulst dar, sie besteht in den peripheren Abschnitten aus gefäßreichem Sarkomgewebe mit Riesenzellen und vielen Mitosen, dazwischen liegen cystisch erweiterte Drüsen mit normalem Epithel: weiter nach innen erfolgt eine innige Vereinigung mit Carcinom, und im Zentrum liegen die Krebsmassen ganz dicht im scheinbar normalen, rundzellig infiltrierten Bindegewebe, das ohne Grenze allmählich ins Sarkomgewebe übergeht. Nach dieser Lagerung möchte man annehmen, daß hier primär das Carcinom vorhanden war — an der Stelle, wo jetzt die Krebshaufen liegen. Davon aus ist das Bindgewebe zur Wucherung angeregt worden und hat sich mächtig nach allen Seiten ausgebreitet, während das Carcinom nur wenig weiterwuchs und zerstört wurde.

Umgekehrt hat sich beim Fall von Nebesky (8) das Carcinom über die sarkomatöse Geschwulst und die ganze übrige Corpusschleimhaut ausgebreitet. Beide Bildungen scheinen hier an einer Stelle (vielleicht aus 1 Stammzelle?) entstanden.

Zusammenfassung: Die meisten dieser Geschwülste sind polypöser Form. Die Beurteilung richtet sich danach, ob das Epithel an der Oberfläche des Polypen selbst carcinomatös wird, oder ob Carcinom aus der Nachbarschaft einwandert. Eine Feststellung, welche Gewebsart zuerst atypisch wurde, läßt sich nicht erzwingen. Das Sarkom ist meist überlegen und zerstört das Carcinom.

## Vorkommen von Knorpel im Uterus.

Was unseren Fall von all den soeben beschriebenen unterscheidet, und uns vielleicht einen tieferen Einblick gewährt in die kausale Entstehungsweise, das ist der Befund von Knorpel. Damit reiht er sich ein in die Gruppe der heterologen Mischgeschwülste.

Knorpel kommt im Uterus nicht sehr häufig vor. Man stellt ihn hie und da mehr zufällig in Ausschabungen fest, wobei keine geschwulstmäßige Veränderung der Uterusschleimhaut besteht. Es sind dies umschriebene Knorpelinseln; soweit sich der Sitz feststellen läßt, liegen sie meist an der Grenze von Endo- und Myometrium — einmal mehr von Muskulatur, dann mehr von Schleimhaut umgeben. Sie lösen keine Gewebsreaktion in der Umgebung aus, zeigen kein selbständiges Wachstum und machen keine klinischen Beschwerden. Blasek (2) beschreibt 2 Fälle, wo beim einfachen Adenocarcinom das nicht geschwulstmäßig veränderte Stroma knorplige Umwandlung erfährt.

Etwas häufiger werden solche Einlagerungen in Uterussarkomen gefunden. Dann fragen wir uns, ob nicht vielleicht das ganze Sarkom heterologer Natur ist.

Robert Meyer hat einen Fall beschrieben, der Aehnlichkeit mit unserem hat. Carcinom und Sarkom sind innig miteinander verbunden; im Sarkomanteil entsteht aus dem Schleimgewebe

embryonaler Knorpel und zum Teil chondroidsarkomatöse Wucherungen.

Penkert (21) bezeichnet einen ähnlichen Fall als teratoide Mischgeschwulst.

Man hat für diese Knorpelfunde die verschiedensten Erklärungen gefunden. Bekommt man sie im Anschluß an einen Abort zu sehen, so handelt es sich meist um Reste des zugrundegegangenen Fötus. Das ist ja in unserem Fall ausgeschlossen.

Böttcher zieht eine epitheliale Knorpelbildung in Erwägung. Auf Grund seiner Untersuchungen von Speicheldrüsentumoren, die häufig Knorpel enthalten, nimmt er an, daß die Epithelzellen Mucin und Kollagen produzieren und daraus die Knorpelgrundsubstanz entsteht. Allerdings sind Uebergänge noch nicht nachgewiesen. Demnach könnte der Knorpel in all den Organen, deren Epithel Schleim liefern kann, epithelialer Herkunft sein. Ob man überhaupt mit einer solchen Möglichkeit rechnen darf, soll hier nicht erörtert werden. Die Struktur unseres Falles läßt sie sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Wir müssen uns vor allem mit folgenden 2 Entstehungstheorien beschäftigen: Metaplasie und Keimversprengung.

## Metaplasie.

Man kann sich Metaplasie in Knorpel wohl vorstellen. Im embryonalen Leben haben die Bindegewebszellen die Fähigkeit, Knorpel zu bilden. Es fragt sich nun, ob die Zellen diese Fähigkeit auch in der weiteren Entwicklung als normales Attribut beibehalten, oder ob diese nur abnormerweise in einzelnen Zellen vorkommt. Bei einer normalen, allgemein vorhandenen Fähigkeit — im Sinne einer erbgleichen Zellteilung — müßte Metaplasie viel häufiger sein. Viel eher ist möglich, daß einzelne Zellen diese embryonale Potenz beibehalten und sie unter bestimmten Einflüssen zur Auswirkung bringen. Giercke (11) spricht direkt von einer Endometropathia chondroplastica, d. h. einem Zustand der Schleimhaut, der unter chronischer Reizwirkung zur Gestaltung von Knorpel führen kann.

Blasek beurteilt seine Fälle (Adenocarcinome mit Knorpel im Stroma) folgendermaßen: „Metaplasie ist möglich, wenn irgendwo im Organ, sei es im epithelialen oder im bindegewebigen Anteil eine geschwulstmäßige Erkrankung auftritt. Dadurch ist der Antagonismus des gesunden Gewebes, der normale Funktion gewährleistet, gestört und es setzt die Fähigkeit zur Metamorphose ein." Voraussetzung ist hierbei, daß Potenzen sich in den Zellen befinden, die für gewöhnlich durch die Gegenwirkungen der Umgebung zurückgehalten sind, jedoch unter Veränderung der Umgebung und ihres Einflusses zur Gestaltung kommen.

Als beweisend für Metaplasie führt Pfannenstiel (22) seine Beobachtungen an: In verschiedenen Fällen, wo sich primär kein Knorpel befand, tritt im Recidiv nach vollständiger Abtragung plötzlich Knorpel auf. Dabei stellt er deutlich einen Uebergang zwischen Bindegewebe und Knorpel fest — ein Gewebe mit hyaliner Zwischensubstanz, die sich wie die Grundsubstanz jungen Knorpels färben läßt.

Ein solches Uebergangsgewebe beobachtet auch Wilms (27): typisches Myxomgewebe bekommt eine hyaline Zwischensubstanz. Im Gegensatz zu Pfannenstiel sieht er dieses Myxomgewebe als ortsfremd an: er hält es für ursprüngliche Sklerotomteile, die während der Entwicklung in die Uterusanlage gelangen, im ausgebildeten Uterus jahrelang ruhen, bis sie sich schließlich auf irgend einen Reiz hin ausdifferenzieren.

Metaplasie hat also keine Berechtigung im Sinne einer Umdifferenzierung: sie stellt nur das Sichtbarwerden einer in den betreffenden Zellen vorhanden gewesenen Potenz dar (Fischel) (7).

### Keimversprengungstheorie.

Wir haben schon oben erwähnt: das Vorkommen von Knorpel im Sarkom kann uns darauf hinweisen, daß die ganze Geschwulst aus ortsfremdem, versprengtem Gewebe entstanden ist.

Geschwulstentstehung auf Grund überschüssiger, während der Entwicklung ausgeschalteter oder verlagerter Gewebsteile ist uns

als Cohnheimsche (4) Theorie bekannt. Dementsprechend führt Wilms die Entstehung der komplizierten Mischgeschwülste allein auf die Keimversprengung zurück: Aus einem rundzelligen, embryonalen Keimgewebe differenzieren sich sämtliche Gewebsarten der Geschwulst. Diese Keimgewebe stammt aus dem Mesoderm der hinteren Körperregion (hinter der Nierenanlage): einzelne Keime werden dort ausgeschaltet, dann durch den Wolffschen Gang bei seinem Wachstum kaudalwärts verschleppt und gelangen so in die Uterusanlage. Jahrelang können die fremden Zellen dort ruhen und die verschiedensten Differenzierungsmöglichkeiten embryonalen Gewebes bewahren. Früher oder später kommt es zur Ausdifferenzierung — entweder gleichzeitig oder nacheinander. So entsteht das bunte, immer wechselnde Bild einer Mischgeschwulst: rundzelliges, sarkomatöses Gewebe mit starker Wachstumstendenz stellt das noch indifferente Gewebe dar, dazwischen liegen die ausdifferenzierten Knorpelstücke und andere Bindegewebsabkömmlinge.

Es würde sich also hier — streng genommen — um eine Choristie handeln, die geschwulstmäßig verändert ist. Im Gegensatz zu den einfachen Geschwülsten, die zur Entdifferenzierung, zur Kataplasie, neigen, sehen wir hier eine embryonale Verlagerung mit deutlicher Differenzierung, bis schließlich das noch undifferenzierte Gewebe mit seiner starken Wucherungstendenz sich immer stärker ausbreitet und alles andere zerstört.

Robert Meyer hat diese Wilmssche Theorie weitgehend aufgenommen. An Stelle einer gewaltsamen Ausschaltung und Versprengung nimmt er eine zeitliche Wachstumsverschiebung an, die zu außergewöhnlichen Lageverhältnissen und infolge davon zu ungewöhnlichen Zellverbindungen führt. So kann der Urnierengang bei etwas beschleunigtem Wachstum auf noch nicht gesondertes Blastem der Beckenwand stoßen. Es kommt zur sog. „illegalen Zellverbindung" indifferenter Zellkomplexe mit dem Urnierengang, dannach zur Verlagerung und durch die Ortsfremdheit zur teilweisen Differenzierungshemmung. Auf diese Weise können auch Zellen verschiedener Differenzierungsstadien versprengt werden: das Muttergewebe braucht kein einheitliches zu

sein. Bevorzugt sind immer solche Organe und solche Orte, an denen ein komplizierter Entwicklungsgang stattgefunden hat.

In bezug auf unseren Fall fragt es sich nun, ob der sarkomatöse Anteil allein versprengt wurde, oder ob sich Carcinom und Sarkom aus einer gemeinsamen Versprengung ableiten lassen. Es sind uns ja noch kompliziertere Geschwülste bekannt, für die ein einheitlicher Ursprung angenommen wird: die Teratome. Handelt es sich dabei um nahezu eiwertige ausgeschaltete Zellen, so könnten es beim Carcinosarkom irgendwelche pluripotente Zellen sein, die noch entodermale und mesenchymale Produkte liefern können; solche Zellen können aus der Urmundgegend stammen (Budde) (3). Mit Budde nennen wir nur die Abkömmlinge von 3 Keimblättern Teratome und sprechen nicht von 2blättrigen Teratomen, wie es Schwalbe tut.

Dem ganzen Bau nach scheint sich der Carcinomanteil bei unserem Fall wirklich vom Schleimhautepithel des Uterus herzuleiten und es wäre wohl gekünstelt, auch hiefür eine Versprengung annehmen zu wollen. Bei voller Anerkennung der Versprengungstheorie brauchen doch nicht alle Carcinosarkome Kombinationsgeschwülste, d. h. aus 1 Keim entstanden sein. Ortsfremde Keime können sich mit ortsständigen zu komplexen Geschwulstkeimen verbinden.

## Induktion.

Daß sich das versprengte Gewebe in der ungewöhnlichen Umgebung anders entwickelt als unter normalen Bedingungen, ist verständlich. Durch die neueren Forschungen Spemanns (25) haben wir mehr Einblick in diese Verhältnisse gewonnen.

Zur normalen Entwicklung einer bestimmten Gewebsart ist ein bestimmter Reiz von der Umgebung aus, der sog. Induktionsreiz, notwendig. Danach läuft die Entwicklung in der normalen Bahn ab. Ein labil determinierter, d. h. noch umstimmbarer, Keim trägt die verschiedensten Potenzen noch in sich. Der normale Induktor gibt den Anstoß zur normalen Entwicklung, ein fremder Induktor kann eine latente Potenz verwirklichen helfen.

Es ist vorstellbar, daß im vorliegenden Falle ganz ungewöhnliche

Induktionsreize von der Umgebung auf den fremden mesenchymalen Einschluß ausgehen. Lange Zeit klingen sie gar nicht an; allmählich bringen sie in entsprechenden reaktionsbereiten Teilen Knorpel zur Ausdifferenzierung, andere Teile werden nur zur Wucherung angeregt.

Doch auch das fremde Gewebe übt einen umgestaltenden Einfluß aus. Spemann stellte experimentell fest, daß im Gastrulastadium verpflanzte Mesenchymteile die ganze Umgebung umgestaltet, ja sogar ganze Embryonalanlagen induziert haben.

Entsprechend können hier im mesenchymalen Keim sekundär, d. h. unter Induktionseinfluß der Umgebung Induktoren geweckt worden sein, die auf das Epithel einwirken. Ein ganz normales ausdifferenziertes Epithel wird auf solchen Reiz nicht ansprechen. Hier haben wir einen gealterten Organismus, der unter Fortfall von Hemmungsstoffen eine gewisse Geschwulstdisposition aufweist.

## Zusammenfassung.

1. Wir haben ein echtes Carcinosarkom vor uns; den sarkomatösen Anteil beweist das Vorhandensein von Knorpel.

2. Es handelt sich um keine Kollisionsgeschwulst — das zeigt der Vergleich mit entsprechenden Carcinosarkomen —, sondern um eine Kombinations- oder Kompositionsgeschwulst.

3. Der ortsfremde Knorpel weist auf die Ortsfremdheit des sarkomatösen Anteils oder der ganzen Geschwulst hin.

4. Ortsfremde, mesenchymale Keime gelangen in die Uterusanlage. Einflüsse der Umgebung bringen sie zur Wucherung und teilweisen Ausdifferenzierung zu Knorpel. Dadurch wird das Schleimhautepithel sekundär zur Wucherung induziert.

# Schrifttum.


(1) Apolant und Ehrlich: Berl. Klin. Wschr. 1905/871.
(2) Blasek: Arch. Gyn. 141, 539.
(3) Budde: Ziegl. Beitr. 68/512.
(4) Cohnheim: Allg. Path. 1.
(5) Dietrich: Allg. Pathologie und Pathol. Anatomie. Bd. 1.
(6) Emanuel: Zbl. f. Gyn. u. Gebh. 34/1.
(7) Fischel: Lehrbuch d. Entwicklung d. Menschen. 1929.
(8) Forßner: Arch. Gyn. 87/445.
(9) Fränkl; Mschr. f. Geb. u. Gyn. 14/684.
(10) Gebhardt: Zeitschr. f. Gyn. u. Gebh. 48/111.
(11) Giercke: Zbl. f. Allg. Path. u. Path. Ant. 62/145.
(12) Iwanoff: Mschr. Gyn. u. Gebh. 7/295.
(13) V. Kahlden: Ziegl.Beitr. 14/174.
(14) Kaufmann: Spez. Pathol. Anatomie 2/1302.
(15) Klee: Zbl. Gyn. 1922/166.
(16) Meyer: Handbuch der Spez. Pathologie 7.
(17) — —: Zeitschr. Gebh. u. Gyn. 97/321.
(18) Nebesky: Arch. Gyn. 73/653.
(19) Niebergall: Arch. Gyn. 50/129.
(20) Opitz: Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn. 49/169.
(21) Penkert: Beitr. z. Gebh. u. Gyn. 9/488.
(22) Pfannenstiel: Virch. Arch. Bd. 127.
(23) Schwalbe: Teratologie 2.
(24) Sehrt: Beitr. z. Gebh. u. Gyn. 10/43.
(25) Spemann: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. 1936.
(26) Virchow: Geschwülste, Bd. 1.
(27) Wilms: Mischgeschwülste der Vagina und der Cervix Uteri, H. 2. Leipzig 1900.

## Lebenslauf

Ich, Rosemarie Stroh geb. Wendel bin geboren am 18. 7. 1914 in Stuttgart-Bad Cannstatt als Tochter des Professors Dr. phil. Hugo Wendel und seiner Frau Helene geb. Freytag. Meine Kindheit verbrachte ich in Stuttgart. Im August 1918 fiel mein Vater in den Gefechten des 120. Württ. Inf.Reg. an der Somme. Von 1920 bis 1923 besuchte ich das Königin-Olga-Stift in Stuttgart, von 1923—1932 das Königin-Charlotte-Gymnasium (humanistische Abteilung) ebendort, wo ich im Frühjahr 1932 das Maturum ablegte. Im Wintersemester 1932/33 studierte ich Chemie an der Technischen Hochschule in Stuttgart. Im Sommersemester 1933 begann ich das medizinische Studium an der Universität Tübingen. Außer Tübingen war ich noch für 2 Semester in Berlin. Im Frühjahr 1938 legte ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen ab.